

결핵균 약제감수성 검사의 비용효율성에 관한 다기관 연구

고신대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 부산대학교 의과대학 진단검사의학교실²,
경상대학교 의과대학 진단검사의학교실³, 인제대학교 의과대학 진단검사의학교실⁴,
울산대학교 의과대학 진단검사의학교실⁵, 대한결핵협회 결핵연구원⁶, 부산대학교 의학연구소⁷
정석훈¹ · 이대동² · 최재철² · 김선주³ · 신정환⁴ · 정운성⁵ · 이은엽² · 오승환² · 배길한⁶ · 장철훈^{2, 6, 7}

Multi-center Study on Cost Effectiveness of Anti-Tuberculosis Drug Susceptibility Test

Seok Hoon Jeong, M.D.¹, Dae Dong Lee, M.D.², Jae-Cheol Choi, M.D.², Sunjoo Kim, M.D.³, Jeong Hwan Shin, M.D.⁴,
Joseph Jeong, M.D.⁵, Eun Yup Lee, M.D.², Seung Hwan Oh, M.D.², Gill-Han Bai, Ph.D.⁶, Chulhun L. Chang, M.D.^{2, 6, 7}

¹Department of Laboratory Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan

²Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Busan

³Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju

⁴Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Inje University, Busan Paik Hospital, Busan

⁵Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Ulsan University, Ulsan

⁶Korean Institute of Tuberculosis, The Korean National Tuberculosis Association, Seoul
and Medical Research Institute, Pusan National University, Busan, Korea

Background : The anti-mycobacterial susceptibility test is performed on only a small percentage of clinical isolates in Korea. The aim of this study is to propose an anti-mycobacterial susceptibility testing scheme, which is not only economic and practical but also fully informative to physicians.

Materials and Methods : The anti-mycobacterial susceptibility test results of 502 strains, isolated from five university-affiliated hospitals, were analysed. The interpretation of the results and the need for second-line drug susceptibility test were judged according to the recommendation of NCCLS M24-A guidelines.

Results : The isolates from 10% (38/363) of treatment-naïve patients and 61% (85/139) of re-treatment patients showed resistance to at least one of the anti-mycobacterial agents; 3% (11/363) and 44% (61/139) of isolates from each group were multi-drug resistant. According to the recommendation by NCCLS, the percentage of patients not needing the susceptibility test results for second-line drugs were 96% for treatment-naïve and 47% for re-treatment patients.

Conclusion : Since the susceptibility test against first-line drug is sufficient for 95% of treatment-naïve patients with tuberculosis patients, susceptibility test against second-line drugs may be performed only when it is necessary. As for the re-treatment patients with tuberculosis, susceptibility test for both first-line and second-line drugs should be performed simultaneously.

Key Words : *Mycobacterium tuberculosis*, Anti-tuberculosis susceptibility test, Cost effectiveness

모든 환자에서 처음 결핵균이 분리되면 결핵균 감수성 검사를 실시해야 하고, 치료 후 2개월이 지나도 도말이나 배양에 양성이면 한번 더 감수성 검사를 해야 한다(1). 우리나라에서 오래 전부터 실시하고 있는 결핵균 감수성 검사는 여전히 계란기초배지를 이용한 절대농도법이 주류를 이루고 있으며(2), 거의 대부분 1, 2차 약제를 모두 포함하는 10가지 이상의 약물에 대한 검사를 실시하고 있다. 최근 액체배지 기반의 신속 자동검출기를 이용한

This work was supported by Korea Research Foundation Grant (KRF-2003-002-E00101).

Submitted 25 October, 2004, Accepted 20 December, 2004

Correspondence: Chulhun L. Chang, M.D.

1-10 Ami-Dong, Seo-Gu, Busan 602-739, Korea

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine,

Pusan National University

Tel: +82-51-240-7417, Fax: +82-51-247-6560

E-mail: cchl@pusan.ac.kr

배양 방법을 감수성 검사에도 적용하고 있는데, 이 방법으로 10가지 이상의 약물을 모두 검사하고자 하면 고가의 비용을 감당하기 어렵다. NCCLS approved standard M24-A의 권고안에 따르면 결핵균 감수성검사에서 1차 약제의 결과가 모두 감수성이거나 rifampin (RFP)을 제외한 한가지 약제에 대해서만 내성일 경우, 더 이상의 감수성 검사는 불필요하다고 한다(3). 본 연구에서는 5개 대학병원에서 전문 검사기관에 의뢰하여 얻은 결핵균의 감수성검사 결과를 분석하여, 앞으로 검사가 필요한 모든 경우에 감수성 검사를 실시할 수 있는, 그러면서 진료에 필요한 결과를 충분히 제공할 수 있는 경제적이고 현실적인 감수성 검사 실시 방안을 제시하고자 한다.

재료 및 방법

국내 5개 대학병원(부산대학교병원, 고신대학교 복음병원, 인제대학교 부산백병원, 경상대학교병원, 울산대학교병원)에서 2002-2003년에 걸쳐 10-19개월 동안 결핵균 감수성 검사를 의뢰했던 균주에 대한 검사결과를 분석하였다. 자란 균주는 자가제조한 중합효소 연쇄반응법, 고성능 액체 크로마토그래피법 또는 상품화된 중합효소 연쇄반응법(Amplicor MTB Test, Roche, Basel, Switzerland)을 이용해서 결핵균으로 동정하였다. 초치료와 재치료의 구분은 병력지를 검토하여 이루어졌다. 감수성검사는 대한결핵협회 결핵연구원(KIT; 부산대학교병원, 고신대학교 복음병원, 인제대학교 부산백병원의 검체) 또는 서울임상검사센터(SCL; 경상대학교병원, 울산대학교병원의 검체)에 의뢰하여 실시하였다. Pyrazinamide (PZA) 이외의 약제는 KIT에서는 Lowenstein-Jensen 배지를 이용한 절대농도법(4), SCL에서는 7H10 한천배지를 이용한 agar proportion method를 이용하여 검사를 실시하였고(3), PZA는 모두 pyrazinamidase assay 법으로 검사하였다(5). 검사 결과의 분석에 포함한 약제는 두 방법에서 모두 검사를 실시한 8가지 약제, 즉 rifampin (RFP), isoniazid (INH), ethambutol (EMB), PZA, streptomycin, kanamycin, cycloserine, ofloxacin, *p*-aminosalicylic acid를 대상으로 하였다.

검사결과 해석 및 2차 약제 감수성검사의 필요성에 대한 판단은 NCCLS approved standard M24-A의 권고 기준을 따랐다(3). 요약하면, 1차 약제 4종, 즉 INH, RFP, EMB 및 PZA에 대한 감수성 검사 결과 모두 감수성이거나 RFP가 아닌 1개의 약제에 대해서 단독으로 내성이면 1차 약제를 이용한 치료가 가능하기 때문에 현재의 결과

만으로 환자의 치료에 충분하다고 판단하였고, RFP에 내성이거나 2가지 이상의 1차 약제에 대해 내성이면 2차 약제에 대한 감수성 검사가 필요한 경우로 판단하였다.

또한, 항결핵제 내성의 빈도와 양상으로부터 특정한 내성 양상을 보일 가능성을 예측하여 향후 항결핵제 감수성 검사를 위한 방안을 제시하였다.

결 과

해당 기간 동안 5개의 병원에서 감수성 검사가 의뢰된 수는 초치료 환자의 363균주, 재치료 환자의 139균주에 대한 것으로 총 502건이었다. 이는 총 배양 양성 건수에 대하여 병원별로 8.6-33.1% (평균 15.2%)로 다양하였고, 배양 양성 환자수에 대해서는 17.2-52.4% (평균 27.7%)이었다.

초치료 환자에서 검출된 균주의 3% (11/363), 재치료 환자에서 검출된 균주의 44% (61/139)가 다약제 내성, 즉 INH와 RFP에 동시에 내성을 보였고, 적어도 1가지 이상의 약제에 내성을 보인 경우는 초치료 환자의 10% (38/363), 재치료 환자의 61% (85/139)였다(Table 1). 일단 RFP에 내성인 균주는 분리된 환자의 특성(초치료 또는 재치료 환자)에 관계없이 90% 이상이 INH에 내성을 보였고, PZA와 EMB에도 각각 50%와 75%의 내성률을 보였다(Table 2).

RFP에 감수성인 균주들의 경우, 재치료 환자에서 분리된 균주는 초치료 환자에서 분리된 균주보다 다른 약제에 대한 내성률이 대체로 높았다(Table 3). 특히 INH에 대한 내성률은 재치료 환자 균주의 25%, 초치료 환자 균주의 7%로 뚜렷한 차이를 보였다(Table 3).

특정 내성 양상을 보일 확률을 계산한 결과, 1차 약제 중 4가지 약제, 즉 INH, RFP, EMB, PZA에 모두 감수성이거나 RFP가 아닌 다른 1가지 약제에만 내성을 보여 2차 약제에 대한 감수성 검사를 실시하지 않아도 된다고 판단된 경우는 초치료 환자의 96%, 재치료 환자의 47%였다(Table 4). 본 연구에서 포함한 감수성 검사 의뢰건수 중 초치료 환자의 경우가 약 70% (363/502)를 차지하였기 때문에 이를 기준으로 하여 초치료 환자에서 일단 4종의 1차약제에 대해 검사하고 필요할 경우 추가로 6종의 약제 검사를 실시하며, 재치료 환자에서는 처음부터 전 약제 검사를 실시한다고 할 때, 현재의 업무량을 1이라 하면 새로운 업무량은 $0.6 [0.7 \times 0.96 \times 4/10 + 0.7 \times 0.04 \times 10/10 + 0.3 \times 1 \times 10/10]$ 으로 줄어든 것으로 추정되었다.

Table 1. Resistance Rate of *Mycobacterium tuberculosis* Strains against 1st- and 2nd-line Drugs

Type of patients (No.)	Hospital	Resistance rate against the following drugs (%):										
		≥One*	RFP	INH	MDR	EMB	PZA	SM	CS	KM	OFX	PAS
Treatment-naive (363)	GNUH (16)	2 (13)	0	2 (13)	0	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)
	IBPH (134)	9 (7)	1 (1)	8 (6)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	5 (4)	0	0	1 (1)	1 (1)
	KUH (26)	4 (15)	3 (12)	4 (15)	3 (12)	4 (15)	2 (8)	0	1 (4)	1 (4)	0	1 (4)
	PNUH (117)	17 (15)	5 (4)	16 (14)	4 (3)	5 (4)	3 (3)	3 (3)	0	0	0	3 (3)
	UUH (70)	6 (9)	3 (4)	6 (9)	3 (4)	1 (1)	NA	3 (4)	0	0	0	0
Subtotal (363)		38 (10)	12 (3)	36 (10)	11 (3)	12 (3)	6 (2)	11 (3)	1 (0)	1 (0)	2 (1)	6 (2)
re-treatment (139)	GNUH (16)	7 (44)	3 (19)	5 (31)	2 (13)	4 (25)	0	3 (19)	0	0	0	0
	IBPH (32)	23 (72)	15 (47)	23 (72)	15 (47)	14 (44)	12 (38)	5 (16)	2 (6)	2 (6)	6 (19)	10 (31)
	KUH (14)	9 (64)	8 (57)	7 (50)	6 (43)	5 (36)	3 (21)	1 (7)	2 (14)	1 (7)	4 (29)	1 (7)
	PNUH (61)	39 (64)	34 (56)	38 (62)	33 (54)	31 (51)	20 (33)	10 (16)	8 (13)	12 (20)	15 (25)	13 (21)
	UUH (16)	7 (44)	6 (38)	6 (38)	5 (31)	3 (19)	NA	2 (13)	0	0	0	1 (6)
Subtotal (139)		85 (61)	66 (47)	79 (57)	61 (44)	57 (41)	35 (28)	21 (15)	12 (9)	15 (11)	25 (18)	25 (18)
Total (502)		123 (25)	78 (16)	115 (23)	72 (14)	69 (14)	41 (10)	32 (6)	13 (3)	16 (3)	27 (5)	31 (6)

*Resistant to one or more drugs

Abbreviations: CS, cycloserine; EMB, ethambutol; GNUH, Gyeongsang National University Hospital; IBPH, Inje University Busan Paik Hospital; INH, isoniazid; KM, kanamycin; KUH, Koin University Gospel Hospital; NA, data not available; MDR, resistant to both INH and RFP; OFX, ofloxacin; PAS, p-aminosalicylic acid; PNUH, Pusan National University Hospital; PZA, pyrazinamide; RFP, rifampin; SM, streptomycin; UUH, Ulsan University Hospital.

Table 2. Resistance Rate of Rifampin-resistant *M. tuberculosis* Strains against Other Drugs

Type of patients (No.)	Hospital	Resistance rate against the following drugs (%)							
		INH	EMB	PZA	SM	CS	KM	OFX	PAS
treatment-naive (12)	GNUH (0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	IBPH (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0
	KUH (3)	3 (100)	3 (100)	2 (67)	0	1 (33)	1 (33)	0	1 (33)
	PNUH (5)	4 (80)	4 (80)	3 (60)	1 (20)	0	0	0	1 (20)
	UUH (3)	3 (100)	1 (33)	NA	1 (33)	0	0	0	0
Subtotal (12)		11 (92)	9 (75)	6 (50)	2 (17)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	2 (17)
re-treatment (66)	GNUH (3)	2 (67)	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0	0
	IBPH (15)	15 (100)	10 (67)	10 (67)	4 (27)	1 (7)	2 (13)	4 (27)	7 (47)
	KUH (8)	6 (75)	5 (63)	3 (38)	1 (13)	2 (25)	1 (13)	4 (50)	1 (13)
	PNUH (34)	33 (97)	29 (85)	18 (53)	10 (29)	7 (21)	12 (35)	14 (41)	12 (35)
	UUH (6)	5 (83)	3 (50)	NA	2 (33)	0	0	0	0
Subtotal (66)		61 (92)	49 (74)	31 (47)	18 (27)	10 (15)	15 (23)	22 (33)	20 (30)
Total (78)		72 (92)	58 (74)	37 (47)	20 (26)	11 (14)	16 (21)	23 (29)	22 (28)

고 찰

최근 우리나라 결핵균의 감수성검사 결과를 분석한 자료들을 보면(6-8), 대체로 초치료 환자와 재치료 환자의 군주에 대한 구별이 없이 한가지 이상의 약제 내성률 42-60%, 다약제 내성률 11-21% 등으로 보고하고 있다.

그러나 초치료 환자와 재치료 환자 사이에 항결핵제 내성률에 현저한 차이가 있고, 병원마다 또는 한 병원에

서도 주치의마다 항결핵제 감수성 검사를 의뢰하는 관행이 다르기 때문에 두 군을 하나로 묶어서 시기별, 지역별 혹은 병원별로 감수성 양상을 비교하는 것은 의미가 없다. 본 연구에서도 2002-2003년에 걸쳐 부산-경남 지역의 대형 병원에서 한가지 이상 약제 내성률 25%, 다약제 내성률 14%로 조사되었으나, 이 군주가 배양된 환자군을 초치료와 재치료 군으로 나누어 보면 한가지 이상 약제 내성률이 10%와 61%, 다약제 내성률이 3%와 44%로 큰 차이를 보여 준다.

Table 3. Resistance Rate of Rifampin-susceptible *M. tuberculosis* Strains against Other Drugs

Type of patients (No.)	Hospital	Resistance rate against the following drugs (%):							
		INH	EMB	PZA	SM	CS	KM	OFX	PAS
treatment-naive (351)	GNUH (16)	2 (13)	0	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)
	IBPH (133)	7 (5)	1 (1)	0	5 (4)	0	0	0	1 (1)
	KUH (23)	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	0	0
	PNUH (112)	12 (11)	1 (1)	0	2 (2)	0	0	0	2 (2)
	UUH (67)	3 (4)	0	NA	2 (3)	0	0	0	0
	Subtotal (351)	25 (7)	3 (1)	0	9 (3)	0	0	1 (0)	4 (1)
re-treatment (73)	GNUH (13)	3 (23)	2 (15)	0	2 (15)	0	0	0	0
	IBPH (17)	8 (47)	4 (24)	2 (12)	1 (6)	1 (6)	0	2 (12)	3 (18)
	KUH (6)	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
	PNUH (27)	5 (19)	2 (7)	2 (7)	0	1 (4)	0	1 (4)	1 (4)
	UUH (10)	1 (10)	0	NA	0	0	0	0	1 (10)
	Subtotal (73)	18 (25)	8 (11)	4 (5)	3 (4)	2 (3)	0	3 (4)	5 (7)
Total (424)		43 (10)	11 (3)	4 (1)	12 (3)	2 (0)	0	4 (1)	9 (2)

Table 4. Frequency of Specific Resistance Patterns of Antimycobacterial Susceptibility Test Results

Susceptibilities to drugs (INH, RFP, EMB & PZA)	Interpretations and next plans	Probability (%) [*]	
		treatment-naive	re-treatment
S to all	Report results. No further testing required	325 (89.5)	54 (38.8)
Only R to INH	Report results with comments. Physicians may request secondary drugs. Isolated INH resistance may be successfully treated with three remaining drugs	23 (6.3)	10 (7.2)
Only R to EMB	Repeat EMB test. EMB result pending. True EMB mono-resistance, which is very rare, does not affect therapy	1 (0.3)	1 (0.7)
Only R to PZA	Low probability of treatment failure in PZA mono-resistant tuberculosis	0	0
Only R to RFP	Test all secondary drugs	0	2 (1.4)
R to INH+RFP	Multidrug-resistant. Test all secondary drugs	11 (3.0)	61 (43.9)
R to two or more drugs, not MDR	Report with comments. Test all secondary drugs	3 (0.8)	11 (8.0)
Total		363 (100.0)	139 (100.0)

^{*}Defined as the occurrence rate of each specific resistance pattern, and calculated from the results of the current study
Abbreviations: R, resistant; S, susceptible

초치료와 재치료를 구분해서 분석한 Son 등의 연구(9)에서는 균주 수가 적기는 하지만 1997-2000년의 자료에서 초치료 환자 91명 중 한가지 이상의 약제 내성 22%, 다약제 내성 10%와 재치료 환자 47명 중 한가지 이상의 약제 내성 75%, 다약제 내성 53%라고 보고하고 있다. 상기 연구에 비해 본 연구에서 내성률이 낮은 것은 Son 등의 연구가 한 3차병원의 연구인데 비해 본 연구는 여러 지역의 5개 대학병원에서 자료를 수집한데서 오는 차이일 수도 있지만, 시기적으로 3-5년이 경과하여 우리나라의 결핵균 내성률이 점차 감소하고 있는 것을 반영하여 주는 것으로 생각된다.

현재 우리나라에서 광범위하게 실시되고 있는 결핵균

의 약제 감수성 검사는 계란기초배지 또는 Middlebrook 한천배지를 이용한 방법으로서 오래 전부터 사용되어 왔기 때문에 경험이 풍부하고 1, 2차 약제 모두에 대해 비교적 안정적인 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다. 반면에 시간이 많이 걸린다는 것이 주요 단점이다. 호흡기내과 의사들을 대상으로 한 1997년의 설문에서 도말, 배양, 감수성 검사 등의 결과가 보고되는 시간이 늦다고 생각하는 응답이 80-90% 정도를 차지한다고 하였는데(10), 그간 검사 방법의 변화가 거의 없었기 때문에(11,12) 현재의 상황도 그리 크게 나아졌다고 하기는 어렵다. 또한 배양된 모든 결핵균에 대해서 감수성 검사를 실시해야 한다면 현재의 전통적인 검사 방법으로는 사실상 검사

업무를 모두 소화해 내기가 불가능할 것이다. 따라서 검사량이 많아진다고 해도 현실적으로 검사 수행이 가능해야 하고, 경제적이며 가능한 한 빠른 시간 내에 결과를 얻을 수 있는 새로운 방안이 필요하다. 본 연구의 결과 초치료 환자에서 검출된 균주에 대한 감수성 검사의 95% 이상이 1차 약제에 대한 검사 결과만으로 충분하였기 때문에 초치료 환자에서 1차 약제 검사 후 필요할 경우에만 추가 검사를 실시하게 되면 업무량이 현재의 60% 수준으로 감소할 것이다.

그렇게 되면 배양 양성인 균주에 대해서 현재보다 더 높은 비율로 감수성 검사가 의뢰된다고 하여도 충분히 처리할 수 있게 된다. 더구나 1차 약제에 대한 감수성 검사로 BACTEC system이나 BacT/Alert system 등 자동 검출기를 이용한 방법을 이용하거나(13-15), microplate를 이용한 액체배지 배양법을 이용한다면(16-19) 더욱 빠르고 경제적이면서 치료에 적용하기에 충분한 감수성 검사 결과를 얻을 수 있기 때문에, 추후 검사 과정의 변화 뿐만 아니라 검사 방법의 변화에 대한 고려도 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목 적 : 우리나라에서의 결핵균 감수성 검사는 검출 균주의 일부에서만 시행되고 있다. 본 연구에서는 모든 검출 균주들에 대해서 감수성검사를 실시하면서, 진료에 필요한 결과를 충분히 제공하고 경제적이면서 현실적인 감수성검사 방안을 제시하고자 한다.

재료 및 방법 : 5개 대학병원에서 일정기간 연속적으로 의뢰된 502균주의 감수성 결과를 분석하였다. 검사결과의 해석 및 2차 약제 감수성검사의 필요성은 NCCLS approved standard M24-A의 권고 기준에 따라 판단하였다.

결 과 : 최소한 1가지 이상의 약제에 내성을 보인 경우는 초치료 환자의 10% (38/363), 재치료 환자의 61% (85/139)였으며, 다약제 내성을 보인 경우는 초치료 환자의 3% (11/363), 재치료 환자의 44% (61/139)였다. NCCLS 권고에 따라 2차 약제에 대한 감수성 검사를 시행하지 않아도 되는 경우는 초치료 환자의 96%, 재치료 환자의 47%였다.

결 론 : 초치료 환자는 95%에서 1차 약제에 대한 검사만으로 충분하므로 필요한 경우에만 2차 약제를 추가로 검사하고 재치료 환자에서는 1, 2차 약제를 동시에 검사할 필요가 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Zheng X, Roberts GD: *Diagnosis and susceptibility testing*. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. 4th ed. p57-64, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1999
- 2) Chang CL: *Antimicrobial susceptibility testing of difficult organisms - Mycobacterium tuberculosis*. *Korean J Clin Microbiol* 7:S26-28, 2004
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes; approved standard*. NCCLS document M24-A. Wayne, NCCLS, 2003
- 4) Varelidz BP, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A: *Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues*. *World Health Organization recommendations*. *Tuber Lung Dis* 75:1-7, 1994
- 5) Lutz B: *Mycobacteriology: Identification tests for mycobacteria*. In: Isenberg HD, ed. *Clinical Microbiology Procedure Handbook*. p3.12.17-13.12.19, Washington DC, ASM Press, 1995
- 6) Kim JH, Suh JT, Kim MH, Kim GY, Her SR, Lee HJ, Lee WI, Kang SY: *An analysis of antituberculosis drug susceptibility test results in Kyung Hee Medical Center during recent four years*. *Korean J Clin Microbiol* 7:182-5, 2004
- 7) Yoo JW, Choi TY, Ahn YH, Park SS, Lee JH: *An analysis of antituberculous drug susceptibility test results during 5 years*. *Korean J Clin Pathol* 12:493-9, 1992
- 8) Shin DH, Uh Y, Song WG, Yoon KJ: *An analysis of antituberculosis drug susceptibility test results in Kangwon area during recent four years*. *Journal of Clinical Pathology and Quality Control* 15:299-305, 1993
- 9) Son CH, Yang DK, Rho MS, Jeong JS, Lee H, Lee KN, Choi PJ, Lee SK, Chang KY, Choi IS: *Prevalence of drug-resistances in patients with pulmonary tuberculosis and its association with clinical characteristics at one tertiary referral hospital in Pusan, Korea*. *Tuberc Respir Dis* 51:416-25, 2001
- 10) Ko YS: *Present and future laboratory test of mycobacteria - Clinician's view*. *Korean J Clin Pathol* 17:S26-31, 1997
- 11) Kim MN, Lee SH, Yang SE, Pai CH: *Mycobacterial testing in hospital laboratories in Korea: Results of a survey of 40 University or tertiary-care hospitals*. *Korean J Clin Pathol* 19:86-91, 1999
- 12) Chang CL, Park TS, Kim MN, Lee NY, Lee HJ,

- Suh JT: *Survey on changes in mycobacterial testing practices in Korean laboratories. Korean J Clin Microbiol* 4:108-14, 2001
- 13) Scarparo C, Ricordi P, Ruggiero G, Piccoli P: *Evaluation of the fully automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide, streptomycin, isoniazid, rifampin, and ethambutol and comparison with the radiometric BACTEC 460TB method. J Clin Microbiol* 42:1109-14, 2004
 - 14) Bemer P, Bodmer T, Munzinger J, Perrin M, Vincent V, Drugeon H: *Multicenter evaluation of the MB/BACT system for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol* 42:1030-4, 2004
 - 15) Angeby KA, Werngren J, Toro JC, Hedstrom G, Petrini B, Hoffner SE: *Evaluation of the BacT/ALERT 3D system for recovery and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. Clin Microbiol Infect* 9:1148-52, 2003
 - 16) Palomino JC, Portaels F: *Simple procedure for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis using a commercial colorimetric assay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:380-3, 1999
 - 17) De Logu A, Pellerano ML, Sanna A, Pusceddu MC, Uda P, Saddi B: *Comparison of the susceptibility testing of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis by the XTT colorimetric method and the NCCLS standards method. Int J Antimicrob Agents* 21:244-50, 2003
 - 18) Caviedes L, Delgado J, Gilman RH: *Tetrazolium microplate assay as a rapid and inexpensive colorimetric method for determination of antibiotic susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol* 40:1873-4, 2002
 - 19) Abate G, Mshana RN, Miorner H: *Evaluation of a colorimetric assay based on 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) for rapid detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis* 2:1011-6, 1998